

公開特許公報

⑪特開昭 50-41880

⑫公開日 昭 50. (1975) 4. 16

⑬特願昭 49-85041

⑭出願日 昭 49. (1974) 7. 24

審査請求 未請求 (全10頁)

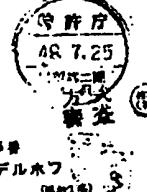
序内整理番号

7306 44
7043 44

⑮日本分類

16 E462
30 B4
⑯Int.Cl²
C07D401/12
A61K 31/40
A61K 31/495
C07D401/12
C07D295/08
C07D209/32

特許願 (特開昭50-41880)
出願日 1974年7月24日
特許序長官 新 藤 英 雄 殿
1. 発明の名称 インドール誘導体の製法
2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2
3. 発明者 住所 ドイツ連邦共和国リムバッハ・リングシュトラーゼ 19
氏名 アルフレート・ボベラーゲ (ほか4名)
4. 特許出願人 住所 ドイツ連邦共和国マンハイム・ヴァルトホーフ・ザントホーフエリ・ストラーゼ 112-132
名前 ベーリンガー・マンハイム・ゲゼルシヤフト・ミント・ベシニレンクテル・ヘフツング
代理人 ハンス・カルステン・ヴェルネル ヴォルフガング・クラーク
国籍 ドイツ連邦共和国
5. 代理人 住所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東ビルディング 電話(03)5031-55 氏名 (03)5031-55 ローランド・ゾンデルホフ



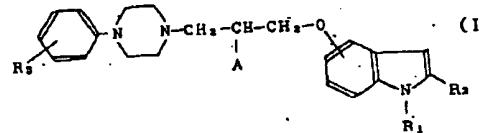
明細書

1. 発明の名称

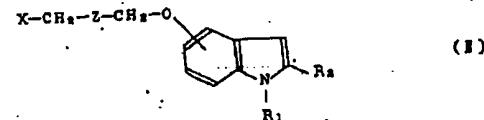
インドール誘導体の製法

2. 特許請求の範囲

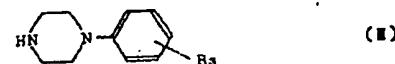
(1) 一般式 I :



[式中 R₁ は水素又はアルキル基を表わし、R₂ は水素、アルコキシカルボニル基又はカルボキシル基を表わし、R₃ は水素、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を表わし、かつ A は水素原子又はドロキシル基を表わす]のインドール誘導体並びに薬理学的に認容性の塩を製造するに当り、自体公知の方法で一般式 I :



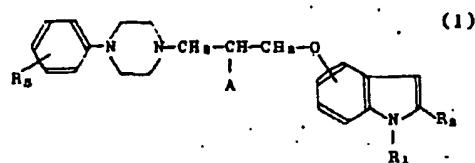
[式中 R₁ 及び R₂ は前記のものを表わし、Z は基: >C=O 又は >CH-A を表わし (ここで A は前記のものを表わす)、かつ X は反応性基を表わし、その際 X は A と一緒になつて酸素原子であつても良い]の化合物を一般式 II :



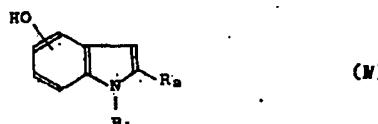
[式中 R₃ は前記のものを表わす]の化合物と反応させ、Z が基: >C=O を表わす場合に Z が引続き還元し、次いで R₃ がカルボキシル基又はアルコキシカルボニル基を表わす場合に R₃ が場合によりエステル化、縮合又はエスデル交換により任意の方法で変換し、こうして得られる一般式 I の化合物を薬理学的に認容性の塩に変換することを特徴とする、インドール誘導体の製法

誘導体の製法。

(a) 一般式 I :



〔式中 R₁ は水素又はアルキル基を表わし、R₅ は水素、アルコキシカルボニル基又はカルボキシル基を表わし、R₃ は水素、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカブト基を表わし、かつ A は水素原子又はヒドロキシル基を表わす〕のインドール誘導体並びに薬理学的に認容性の塩を製造するに当たり、自体公知の方法で式 II :



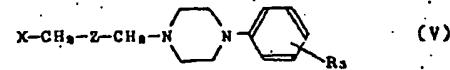
〔式中 R₁ は水素又はアルキル基を表わし、R₃ は水素、アルコキシカルボニル又はカルボキシル基を表わし、R₅ は水素、ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ又はアルキルメルカブト基を表わし、かつ A は水素原子又はヒドロキシル基を表わす〕の新規インドール誘導体、その薬学的に認容性の塩、その製法並びに一般式 I の化合物を含有する製薬剤に関する。

一般式 I の化合物及びその薬学的に認容性の塩は優れた毒性で卓越した血圧降下作用、従つて抗高血圧性の性質を有する。

置換基 R₁ 及び R₃ のアルキル基は炭素原子数 1~6、有利に 1~3 個を含む。アルコキシ、アルコキシカルボニル及びアルキルメルカブト基のアルキル基は炭素原子数 1~4 個を含有する。フェニルビペラジニルアルコキシ基は有利にインドール環の 4-又は 5-位に存在する。

本発明による、一般式 I の化合物の製法は、自体公知の方法で

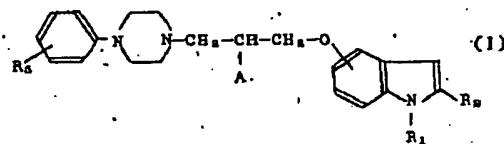
〔式中 R₁ 及び R₃ は前記のものを表わす〕のインドール誘導体を式 V :



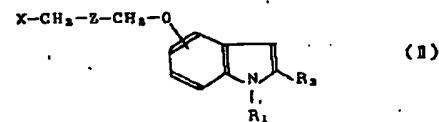
〔式中 R₃、Z 及び X は前記のものを表わす〕の化合物と反応させ、Z が基 : >C=O を表わす場合には引続き還元し、次いで R₃ がカルボキシル基又はアルコキシカルボニル基を表わす場合には場合によりエステル化、縮合又はエステル交換により任意の方法で変換し、こうして得られる一般式 I の化合物を薬理学的に認容性の塩に変換することを特徴とする、インドール誘導体の製法。

3 発明の詳細な説明

本発明は一般式 I :



a) 一般式 II :

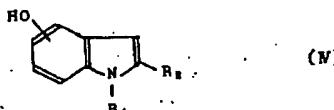


〔式中 R₁ 及び R₃ は前記のものを表わし、Z は基 : >C=O 又は >CH-A を表わし、その基 A は前記のものを表わし、かつ X は反応性基を表わし、その基 X は A と一緒にになって酸素原子であつても良い〕の化合物を一般式 I :

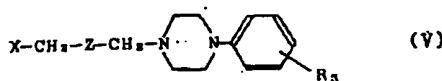


〔式中 R₃ は前記のものを表わす〕の化合物と反応させ、Z が基 : >C=O を表わす場合には引続き還元するか、又は

b) 式 II :



[式中 R_1 及び R_2 は前記のものを表わす]を式 V :



[式中 R_3 、 Z 及び X は前記のものを表わす]の化合物と反応させ、かつ Z が基 : $> C-O$ を表わす場合には引継き還元し、次いで R_3 がカルボキシ又はアルコキシカルボニル基を表わす場合には場合によりエステル化、縮化又はエステル交換することにより任意の方法で交換し、こうして得られる一般式 I の化合物を薬学的に認容性の塩に変換することを特徴とする。

式 I 及び V の化合物中の反応性基 X は特に酸残基であり、例えばハロゲン化水素酸及びスルホン酸である。

方法 a) による、式 I の化合物と式 II の化合物との反応並びに方法 b) による、式 II の化合物と式 V の化合物との反応は有利には反応条件下で

特開 昭50-41880(3)
は不活性の有機溶剤、例えばアルコール、ローブタノール、ジオキサン又はジメチルホルムアミド中で行なわれる。反応はモル量の反応成分の混合後室温で放置するか又は加熱することにより実施することができる。

方法 b) による、式 II の化合物と式 V の物質との反応は有利には酸素排除下に吸受容器の存在で行なう。しかし式 V のヒドロキシ化合物のアルカリ塩を使用することもできる。

場合により実施する基 : $> C-O$ の還元は銀触媒の水素化により又は他の適当な還元剤、例えば錯体の金属水素化物、例えば水素化銀ナトリウムを用いて行なう。しかしながら有利には公知触媒、例えばアルカリ土類金属触媒、ニッケル触媒を用いる銀触媒の水素化により常用の還元剤、例えばアルコール、ジオキサン中で行なう。

場合により実施される、 R_3 がアルコキシカルボニル基を表わす場合の化合物 I の縮化は自体公知の方法で水性塩基又は酸を用いて行なう。 R_3 がアルコキシカルボニル基を表わす場合の化

合物 I のエステル交換は公知方法で適当の適当なアルコールと反応させることにより実施することができる。

一般式 I の化合物を薬学的に安全な塩に変換するにはこれを有利には有機溶剤中で、当量の無機又は有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、磷酸、硫酸、酢酸、クエン酸と反応させ、もししくはカルボキシル誘導体の場合にはアルカリ及びアルカリ土類系列の塩基、アンモニア又は有機アミンで中和する。

医薬の製造のためには、物質 I を自体公知の方法で適当な製薬学的賦形剤、芳香、焼味及び着色物質と混合し、例えば緩和又は緩衣錠として加工し、又は相応する助剤の添加下に水又は油中、例えばオリーブ油中に懸濁又は溶解させる。

次に実施例につき本発明を詳説する。

例 1

5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)-ビペラジニル-1]-ブロボキシ] -インドール

キシ] -インドール

アルコール 200 ml 中 5-(2,3-エボキシプロボキシ) -インドール 7.0 g 及び 1-(2-メチルフェニル)-ビペラジニル-1-ブロボキシ] -インドール -マレイイボート(融点 125~128°C) 10.7 g (理論値の 60%) が得られる。

同様にして 5-(2,3-エボキシプロボキシ) -インドール 7.0 g 及び 1-(2-クロルフェニル)-ビペラジニル-1-ブロボキシ] -インドール 3-[4-(2-クロル-

フェニル) - ビペラジニル - 1] - プロボキシ] - インドールが融点 165~166°C のマレイン酸塩として得られる (収率: 理論値の 65%)。

出発物質として使用する 5-(2,3-エボキシ-プロボキシ) インドールは次の様にして製造する:

5-ヒドロキシ-インドール 13.3g を塩素下にジオキサン 150mL と 1N-苛性ソーダ溶液 110mL の混合物中に溶かす。この溶液にエビクロルヒドリン 30g を添加し、3 時間 40~48°C で攪拌する。反応終結後反応混合物を水 1L で希釈し、塩化メチレン 300mL で4度抽出する。塩化メチレン相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮する。残渣を塩化アルミニウム 200g で塩化メチレンを用いてクロマトグラフィー処理をする。フラクションの蒸発濃縮後残渣をエーテル-リグロインから再結晶して融点 8.0~8.2°C の 5-(2,3-エボキシ-プロボキシ) インドール 12.5g が得られる。

例 2

5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロボキシ]-インドール

5-(2,3-エボキシ-プロボキシ)-インドール 7.0g をアルコール 200mL 中で 1-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジン 7.1g と一緒に 5 時間沸騰加熱する。次いでこの溶液を真空中で蒸発濃縮し、残渣を塩基性塩化アルミニウム 200g で塩化メチレンを用いてクロマトグラフィー処理をする。精製した塩基をイソプロパノール中に吸収し、エーテル性塩酸で酸性にする。沈殿する 5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロボキシ]-インドールのジヒドロクロリドを直ちに吸引濃過し、エタノールから再結晶する。この塩は 21.5~21.7°C で溶解する。収率: 10.5g (理論値の 62%)。

例 3

5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロル-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロボキシ]-1-メチル-インドール

5-(2,3-エボキシ-プロボキシ)-1-メチル-インドール 7.5g 及び 1-(2-クロル-フェニル)-ビペラジン 7.3g をアルコール 200mL 中で 5 時間還流加熱する。引続きたアルコールを溜去し、残渣を塩化メチレンに吸収し、かつ塩基性塩化アルミニウム 200g でクロマトグラフィー処理をする。塩化メチレンの溜去後に得られる残渣をエーテル、次いでエタノールから再結晶する。5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロル-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロボキシ]-1-メチル-インドール (融点 9.0~9.2°C) 8.9g が得られる。

同様にして 5-(2,3-エボキシ-プロボキシ)-1-メチル-インドール 7.5g 及び 1-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジン 7.1g から 5-[2-ヒドロキシ-3-[4-

-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロボキシ]-1-メチル-インドール (融点 8.2~8.5°C) が得られる。収率: 理論値の 60%。

出発物質として使用する 5-(2,3-エボキシ-プロボキシ)-1-メチル-インドールを、5-(2,3-エボキシ-プロボキシ)-インドールの製造のための例 1 の配賦と同様にして 5-ヒドロキシ-1-メチル-インドールとエビクロルヒドリンとの反応により製造する。その際使用する 5-ヒドロキシ-1-メチル-インドール (融点 14.0~14.2°C) は 5-ベンジル-オキシ-インドールのメチル化、引続くペラジウム/活性炭-触媒上の接触的水素化による脱ベンジル化により得られる。

例 4

5-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロル-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロボキシ]-インドール-2-カルボン酸メチルエスチル

5-(2,3-エボキシ-プロポキシ)-1-イ
ンドール-2-カルボン酸メチルエステル 7.4
g 及び 1-(2-クロル-フェニル)-ビペラ
ジン 5.8 g をメタノール 15.0 ml 中で 4 時間加
熱する。次いで溶液を 50 ml に濃縮し、冷却さ
せる。その顕晶出する化合物を吸引濾過し、か
つメタノール-塩化メチレンから再結晶する。
5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロ
ル-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロポ
キシ)-1-インドール-2-カルボン酸メチルエ
ステル(融点 138~140°C) 8.5 g (理論
値の 6.4 %) が得られる。

同様にして 5-(2,3-エボキシ-プロポ
キシ)-1-インドール-2-カルボン酸メチルエ
ステル 4.2 g 及び 1-(メトキシ-フェニル)
-ビペラジン 3.4 g から 5-(2-ヒドロキシ
-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビ
ペラジニル-1]-プロポキシ)-1-イ
ンドール-2-カルボン酸メチルエステル(融点 184
~186°C) が得られる。収量: 4.8 g (理

論値の 6.5 %)。

出発物質として使用する 5-(2,3-エボ
キシ-プロポキシ)-1-インドール-2-カルボ
ン酸メチルエステルは例 1 で記載した 5-(2
,3-エボキシ-プロポキシ)-1-インドールと
同様にして 5-ヒドロキシ-1-インドール-2-
カルボン酸メチルエステルとエビクロルヒドリ
ンとの反応により製造した。エーテル-リグロ
インから再結晶した化合物は 150~152°C
で溶解する。

例 5

5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メト
キシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロ
ポキシ)-1-インドール-2-カルボン酸

5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メト
キシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロ
ポキシ)-1-インドール-2-カルボン酸メチ
ルエステル(例 4) 5.7 g 及び 1N-メタノ
ル性苛性ソーダ溶液 1.50 ml を 2 時間沸騰加熱
する。濃縮し、活性炭で処理し、希酢酸で調節

性にする。生じる沈殿物を吸引濾過し、メタノ
ールから再結晶する。5-(2-ヒドロキシ-
3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペ
ラジニル-1]-プロポキシ)-1-イ
ンドール-2-カルボン酸(融点 263~264°C) 5.9
(理論値の 9.0 %) が得られる。

例 6

5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メト
ル-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロ
ポキシ)-1-メチル-1-インドール-2-カルボ
ン酸メチルエステル

5-(2,3-エボキシ-プロポキシ)-1-
メチル-1-インドール-2-カルボン酸メチル
エステル 5.2 g 及び 1-(2-メチル-フェニ
ル)-ビペラジン 3.6 g をアルコール 200 ml
中で 5 時間一緒に煮沸加熱する。引続き溶液を
真空中で蒸発濃縮し、かつ残渣をアルコールか
ら再結晶する。5-(2-ヒドロキシ-3-[
4-(2-メチル-フェニル)-ビペラジニル
-1]-プロポキシ)-1-メチル-1-イ

ル-2-カルボン酸メチルエステル(融点 128
°C) 6.5 g (理論値の 7.5 %) が得られる。

同様にして 5-(2,3-エボキシ-プロポ
キシ)-1-メチル-1-インドール-2-カルボ
ン酸メチルエステル 3.9 g 及び 1-(2-メト
キシ-フェニル)-ビペラジン 3.9 から 5-(
2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-
フェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ
)-1-メチル-1-インドール-2-カルボン酸
メチルエステル(融点 144~146°C) 4.6
g (理論値の 6.8 %) が得られる。

5-(2,3-エボキシ-プロポキシ)-1-
メチル-1-インドール-2-カルボン酸メチル
エステル 6.5 g 及び 1-(2-クロル-フェニ
ル)-ビペラジン 5.8 g は 5-(2-ヒドロキ
シ-3-[4-(2-クロル-フェニル)-ビ
ペラジニル-1]-プロポキシ)-1-メチル
-1-インドール-2-カルボン酸メチルエステル
(融点 132°C) 6.3 g (理論値の 5.5 %) を
与える。

出発物質として使用する 5-(2,3-エボキシ-プロポキシ)-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステルを、例1で記載した 5-(2,3-エボキシ-プロポキシ)-インドールの製造と同様にして 5-ヒドロキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステルとエビクロルヒドリンとを反応させることにより、製造する。アルコールから再結晶して化合物は 90~94°C で溶解する。

5-ヒドロキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(融点 148~149°C、メタシールから)は、5-ベンジルオキシ-インドール-2-カルボン酸メチルエステルのメチル化、引続きパラジウム/活性炭一般様上での接触的水素化することによる脱ベンジル化により得る。

例 7

5-[3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル

融メチルエステル 8.29 の溶液中に窒素下に水素化ナトリウム 1.9 を投入する。次いで 1-(4-フェニル-ビペラジニル-1)-3-クロル-アロパン 1.09 を添加し、バッチを 1.2 時間室温で搅拌する。次いで溶液を減圧下に蒸発乾固し、残渣を水 50mL 中に吸収し、かつ塩化メチレンで抽出する。塩化メチレン抽出物を蒸発乾固し、残渣をアルコールから再結晶する。5-[3-(4-フェニル-ビペラジニル-1)-プロポキシ]-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(融点 167~169°C) 1.19 (理論値の 67%) が得られる。

同様にして 5-ヒドロキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル 8.29 と 1-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-3-クロル-アロパン 11.9 から 5-[3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチ

ルエサン 3.00 g 中 5-ヒドロキシ-インドール 8.859 と 1-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-3-クロル-アロパン 13.59 の溶液を 1 N-苛性ソーダ溶液 5.5mL の添加後に窒素下に 1.0 時間室温で搅拌する。引続き溶液を真空中で蒸発濃縮し、残渣を塩化メチレンに吸収し、塩基性酸化アルミニウム 200g でクロマトグラフィー処理をする。塩化メチレンの留去により得られる残渣をエーテル/リグロインから再結晶する。5-[3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-1-ヒドロキシ-1-メチル-インドール(融点 83~85°C) 8.49 (理論値の 46%) が得られる。

例 8

5-[3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-1-メチル-インドール-2-カルボン酸メチルエステル

ジメチルポルムアミド 1.00 g 中 5-ヒドロキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン

ルエステル 10.59 (理論値の 60%) が得られる。

例 9

4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-インドール

4-(2,3-エボキシ-プロポキシ)-インドール 6.89、1-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジン 5.09 及びローブタノール 2.5mL を $\frac{1}{3}$ 時間沸騰加熱する。溶液を真空中で蒸発濃縮し、残渣をエーテル中に吸収する。析出する結晶を吸引漉過し、エタノールから再結晶する。融点 148~149°C の 4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-インドール 7.49 (理論値の 63%) が得られる。

例 10

4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロル-フェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-インドール

4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドール 8.89, 1-(2-クロルフェニル)-ビペラジン 6.09 及びローブタノール 2.8 g を $\frac{1}{2}$ 時間沸騰加熱する。真空中で蒸発乾固し、残渣をエーテル中に溶かす。これにメタノール 2.5 ml 中マレイン酸 3.8 g の溶液を少量づつ加える。先ず油状で沈殿し、後に結晶沈殿する沈殿物を吸引漉過し、エタノールから再結晶する。4-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロルフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-インドールが融点 177~178 ℃ のマレイン酸塩として得られる (11.59 g; 理論値の 70 %)。

同様にして 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドールと 1-フェニルビペラジンから 4-[2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラジニル-1)-プロポキシ]-インドールが融点 194~196 ℃ のマレイン酸塩として得られ (理論値の 40 %)、4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドールと 1-

(2-メチルフェニル)-ビペラジンから 4-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-インドールが融点 164~165 ℃ のマレイン酸塩として得られる (理論値の 66 %)。

例 11

4-[2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラジニル-1)-プロポキシ]-イソドール-2-カルボン酸エチルエステル

4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 7.5 g 及び 1-フェニルビペラジン 4.09 g をローブタノール 100 ml 中で 2~3 時間沸騰加熱する。溶液の冷却後に生じる沈殿物を吸引漉過しエチレングリコールジメチルエーテルから再結晶する。融点 177~179 ℃ の 4-[2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラジニル-1)-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 5.49 (理論値の 44 %) が得られる。

同様にして 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステルと 1-(2-クロルフェニル)-ビペラジンから融点 178 ℃ の 4-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロルフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (理論値の 62 %) が; 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル 及び 1-(2-メトキシフェニル)-ビペラジンから融点 164~167 ℃ の 4-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (理論値の 46 %) が; 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステルと 1-(3-プロムフェニル)-ビペラジンから融点 134~135 ℃ の 4-[2-ヒドロキシ-3-[4-(3-プロムフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸エチルエステルがマレイン酸塩として (理論値の 25 %) (これは 60 ℃ で半融する); 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-1-メチル-1-ブロビル-インドール-2-カルボン酸エチルエステルと 1-(2-メトキシフェニル)-ビペラジンから

ドール-2-カルボン酸エチルエステル (理論値の 3.5 %) が; 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステルと 1-(2-メチルフェニル)-ビペラジンから融点 161~162 ℃ の 4-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (理論値の 6.2 %) が; 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-1-メチル-1-ブロビル-2-カルボン酸エチルエステルと 1-(2-メトキシフェニル)-ビペラジンから 4-[2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-1-メチル-1-ブロビル-2-カルボン酸エチルエステルがマレイン酸塩として (理論値の 25 %) (これは 60 ℃ で半融する); 4-(2,3-エポキシプロポキシ)-1-メチル-1-ブロビル-インドール-2-カルボン酸エチルエステルと 1-(2-メトキシフェニル)-ビペラジンか

ら融点97~100°Cの4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジニル]-プロポキシ)-1-n-プロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(理論値の18%)が得られる。

出発物質として使用する4-(2,3-エボキシ-プロポキシ)-1-メチル-もしくは-1-ローブロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステルを4-ヒドロキシ-1-メチル-もしくは-1-ローブロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステルとエビクロルヒドリンとの反応により製造する。

4-ヒドロキシ-1-メチル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル並びに相応する1-ローブロピル-化合物は4-ベンジルオキシ-インドール-2-カルボン酸エチルエステルのメチル化もしくはプロピル化及び引続きバラジウム/活性炭-触媒上での接触的水素化による脱ベンジル化により得られる。

例 12

シフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸(理論値の80%)が;4-[2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラジニル)-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから4-[2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルビペラジニル)-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸が融点255~258°C(分解)の水和物として(理論値の50%)得られる。

例 13

5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジニル]-プロポキシ)-1-プロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

5-(2,3-エボキシ-プロポキシ)-1-プロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル7.1g及び1-(2-メトキシフェニル)-ビペラジン4.6gをアルコール120mL中で4時間沸騰加熱する。アルコール

4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロルフェニル)-ビペラジニル]-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸

4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロルフェニル)-ビペラジニル]-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチル6.0g及び水酸化カリウム1.0gを水50mL中で3時間沸騰加熱する。希酢酸で弱酸性にし、かつ生じる沈殿物を吸引通過する。更に希アンモニアに溶かし、希塩酸で沈殿させることにより精製して4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロルフェニル)-ビペラジニル]-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸(融点225~228°C)3.3g(理論値の57%)が得られる。

同様にして4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジニル]-プロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから185°Cで半融する4-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキ

の溜去後残渣を塩基性酸化アルミニウム100gで塩化メチレンを用いてクロマトグラフィー処理をし、引続きアルコールから再結晶する。融点104°Cの5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジニル]-プロポキシ)-1-プロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル7.4g(理論値の84%)が得られる。

出発化合物として使用する5-(2,3-エボキシ-プロポキシ)-1-プロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(融点62~63°C;エーテル-リグロインから)は5-(2-ヒドロキシ-1-プロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステルとエビクロルヒドリンとの反応により例1に記載した5-(2,3-エボキシ-プロポキシ)-インドールと同様にして製造する。その際使用する5-ヒドロキシ-1-プロピル-インドール-2-カルボン酸エチルエステルは5-ベンジルオキシ-インドール-2-カルボン酸エチルエステルと沃化

プロピルとの反応、引続く脱ベンジル化により得られる。

例 14

5-[2-ヒドロキシ-3[4-(2-メチルメルカブトーフエニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-インドール

例1と同様にして5-[2,3-エボキシ-プロポキシ]-インドール4.79を1-(2-メチルメルカブトーフエニル)-ビペラジン8.29と反応させ、得られる塩基をマレイイン酸塩に変換する。アルコールから再結晶して5-[2-ヒドロキシ-3[4-(2-メチルメルカブトーフエニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-インドール-マレイキート(融点151~153℃)が得られる。収率:理論値の83%。

例 15

4-[3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

4-[3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸

例15からのエステル7.39及び水酸化ナトリウム0.79を水100mlとジオキサン50mlの混合物中で8時間沸騰加熱する。薄層クロマトグラムによればエステルはもはや存在しなかつた。ジオキサンを真空中で蒸去し、残留する水相をエーテルで振盪し、活性炭を用いて清澄の後酢酸の添加により酸性にする。更に苛性ソーダ溶液に溶かし、かつ酢酸で沈殿させて精製の後、最後に融点180~182℃の4-[3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸5.79(理論値の83%)が得られる。

同様にして4-[3-[4-(2-クロルフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-1-メチル-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから融点239℃の4-[3-[4-

4-(3-プロムプロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステル1.09、1-(2-メトキシフェニル)-ビペラジン0.39及びN-エチルジイソプロピルアミン8.09をイソプロパノール250ml中で8時間沸騰加熱する。48時間室温で放置後生じる沈殿物を吸引漉過し、メタノール/水から活性炭の添加後に再結晶する。融点140~142℃の4-[3-[4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジニル-1]-プロポキシ]-インドール-2-カルボン酸エチルエステル11.99(理論値の90%)が得られる。

出発物質として使用する4-(3-プロムプロポキシ)-インドール-2-カルボン酸エチルエステルは、4-ヒドロキシ-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(モノナトリウム塩として)と1,3-ジプロムプロパンとの反応により得られる。融点(イソプロパノールから):168~169℃。

例 16

4-[2-クロルフェニル]-ビペラジニル-1-プロポキシ]-1-メチル-インドール-2-カルボン酸が得られる(理論値の80%)。

代理人弁護士 ローランド・ゾンデルホフ
(ほか1名)

6.添附書類の目録

(1) 明細書	1通
() 備考	通
(2) 委任状	1通
(3) 優先権証明書	1通
() 出願審査請求書	通

7.前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1)発明者

住所 ドイツ連邦共和国ヘッデスハイム・フイヒテンシュトラーセ
8
氏名 ウォルフガング・カムペ
住所 ドイツ連邦共和国マンハイム・エス6, 35
氏名 マクス・テイル
住所 ドイツ連邦共和国マンハイム・フォーゲルスタンク・アイゼン
アーヘル・ヴェーク 75
氏名 カール・ディートマン
住所 ドイツ連邦共和国ヘムスバッハ・テイルツッテルシュトラー
セ 30
氏名 ギスベルト・シュボーネル

(2)代理人

住所 〒900 沖縄県那覇市上之原 303番地の8
アーラカウカ・ウカイヤン
中小企業会館 301号室
氏名 弁護士 ラインハルト・アインゼル